

貯 法：室温保存
使用期限：外箱、容器に使用期限を表示
規制区分：劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により
使用すること)

日本標準商品分類番号

872171

承認番号	20700AMZ00426
薬価収載	1995年6月
販売開始	1995年6月
効能追加	1998年12月
再審査結果	2000年6月

Ca拮抗剤

ヘルベッサ[®]注射用250

HERBESSER[®] 250mg for Injection

(ジルチアゼム塩酸塩製剤)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 2度以上の房室ブロック、洞不全症候群(持続性の洞性徐脈(50拍/分未満)、洞停止、洞房ブロック等)のある患者〔本剤の心刺激生成抑制作用、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 3) 重篤なうっ血性心不全の患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 4) 重篤な心筋症のある患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- ** 7) アスナプレビルを含有する製剤、イバブラジン塩酸塩、ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

凍結乾燥品。用時生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解して用いる注射剤である。

販売名	ヘルベッサ注射用250
成分・含量 (1瓶中)	日局 ジルチアゼム塩酸塩 250mg
添加物	D-マンニトール 375mg
容器	バイアル
製剤の外観	白色の塊又は多孔性の固体

本品1瓶を注射用水5mLに溶かした液の性状

外観	無色澄明の液
pH	4.9
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	1.9

【効能・効果】

- 高血圧性緊急症
- 不安定狭心症

【用法・用量】

本剤(ジルチアゼム塩酸塩として250mg)は、5mL以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液に用時溶解し、次のごとく投与する。

- 高血圧性緊急症
通常、成人には1分間に体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として5~15 μ gを点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
- 不安定狭心症
通常、成人には1分間に体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として1~5 μ gを点滴静注する。投与量は低用量から開始し、患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は1分間に体重kg当たり5 μ gまでとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) うっ血性心不全の患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 心筋症のある患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 急性心筋梗塞のある患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 4) 徐脈、1度の房室ブロックのある患者〔本剤の心刺激生成抑制作用、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 5) 低血圧のある患者〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- 6) WPW、LGL症候群を伴う心房細動、心房粗動のある患者〔低血圧を伴う心拍数増加、心室細動を来すおそれがある。〕
- 7) β 遮断剤の投与を受けている患者〔徐脈、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 8) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物の代謝、排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) **心電図と血圧を連続的に監視すること。**
- 2) 本剤の投与により**完全房室ブロック、高度徐脈、更に心停止に至る場合がある**ので、次の点に十分注意すること〔「副作用」の項参照〕。
 - ① 治療上**必要最小限の用量**、また、点滴静注の場合は**必要最小限の投与時間**にとどめること。
 - ② 投与中および投与後は患者の状態の観察を十分にを行い、これらの症状の**早期発見**に留意すること。
 - ③ 投与に際してはこれらの症状に**対処できる十分な準備**を行い、**異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。**
- 3) 他の抗不整脈薬(リン酸ジソピラミド)でテルフェナジンとの併用によりQT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある。
- 4) 狭心症発作が15分以上持続するなど重度の発作に対しては、必要に応じて他の治療法(PTCA、CABG等)も検討すること。

3. 相互作用

本剤は主として代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝される。

**** (1)併用禁忌(併用しないこと)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスナプレビル (スンペブラ) ダクラタスビル 塩酸塩 /アスナ プレビル/ペク ラプビル塩酸塩 (ジメンシー)	アスナプレビルの血中濃度 が上昇する。 肝胆道系の副作用が発現 し、また重症化するおそれ がある。	本剤がCYP3Aを 阻害することに より、左記薬剤 の代謝が阻害さ れる。
イバブラジン塩 酸塩(コララン)	過度の徐脈があらわれるこ とがある。	本剤がCYP3Aを 阻害することに より、左記薬剤 の代謝が阻害さ れ、血中濃度が 上昇する。 左記薬剤の心拍 数減少作用を相 加的に増強する。
ロミタピドメシ ル酸塩(ジャク スタビッド)	ロミタピドメシル酸塩の血 中濃度が著しく上昇するお それがある。	本剤がCYP3Aを 阻害することに より、左記薬剤 の代謝が阻害さ れる。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有す る薬剤(降圧剤、 硝酸剤等)	降圧作用が増強することが ある。 血圧を測定し、用量を調節 する。	相加的に作用(降 圧作用)を増強さ せると考えられ る。
β 遮断剤(ピソ プロロールフマ ル酸塩、プロプ ラノロール塩 酸塩、アテノロ ール等)	徐脈、房室ブロック、洞房 ブロック等があらわれるこ とがある。 心電図をモニターし、異常 が認められた場合には減量 若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心 刺激生成・伝導 抑制作用)を増強 させると考えら れる。特に β 遮 断剤との3剤併用 時には注意を要 する。
ラウオルフィア 製剤(レセルピ ン等)		特にジギタリス 製剤との3剤併用 時には注意を要 する。
ジギタリス製剤 (ジゴキシン、 メチルジゴキシ ン)	徐脈、房室ブロック等があ らわれることがある。 また、これらの不整脈を含 めジギタリス製剤の血中濃 度上昇による中毒症状(悪 心・嘔吐、頭痛、めまい、 視覚異常等)があらわれる ことがある。 心電図をモニターし、また、 定期的にジギタリス中毒の 有無を観察し、必要に応じ てジギタリス製剤の血中濃 度を測定する。異常が認め られた場合には減量若しく は投与を中止する。	相加的に作用(心 刺激生成・伝導 抑制作用)を増強 させると考えら れる。特に β 遮 断剤との3剤併用 時には注意を要 する。 また、本剤はジ ギタリス製剤の 血中濃度を上昇 させると考えら れる。
抗不整脈薬(ア ミオダロン塩酸 塩、メキシレチ ン塩酸塩等)	徐脈、房室ブロック、洞停 止等があらわれることがあ る。 心電図をモニターし、異常 が認められた場合には減量 若しくは投与を中止する。	相 加 的 に 作 用 (心刺激生成・伝 導抑制作用)を増 強させると考え られる。
フィンゴリモド 塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投 与開始時に併用すると重度 の徐脈や心ブロックが認め られることがある。	共に徐脈や心ブ ロックを引き起 こすおそれがあ る。

アプリンジン塩 酸塩	両剤の血中濃度上昇による 症状(徐脈、房室ブロック、 洞停止、振戦、めまい、ふ らつき等)があらわれるこ とがある。 心電図をモニターし、ま た、定期的に臨床症状を観 察し、異常が認められた場 合には減量若しくは投与を 中止する。	共通の代謝酵素 (チトクロームP 450)に影響を及 ぼし合い、両剤 の血中濃度を上 昇させると考え られる。
ジヒドロピリジ ン系Ca拮抗剤 (ニフェジピン、 アムロジピンベ シル酸塩等)	ジヒドロピリジン系Ca拮 抗剤の血中濃度上昇による 症状(降圧作用の増強等)が あらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察 し、異常が認められた場合 には減量若しくは投与を中 止する。	これらの薬剤の 代謝酵素(チトク ロームP450)を阻 害することによ り、これらの薬 剤の血中濃度を 上昇させると考 えられる。
シンバスタチン	シンバスタチンの血中濃度 上昇による横紋筋融解症や ミオパシーが発現すること がある。 定期的に臨床症状を観察 し、異常が認められた場合 には投与を中止する。	
トリアゾラム	トリアゾラムの血中濃度上 昇による症状(睡眠時間の 延長等)があらわれること がある。 定期的に臨床症状を観察 し、異常が認められた場合 には減量若しくは投与を中 止する。	
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度上昇 による症状(鎮静・睡眠作 用の増強等)があらわれる ことがある。 定期的に臨床症状を観察 し、異常が認められた場合 には減量若しくは投与を中 止する。	
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度 上昇による症状(眠気、悪 心・嘔吐、眩暈等)があら われることがある。 定期的に臨床症状を観察 し、異常が認められた場合 には減量若しくは投与を中 止する。	
セレギリン塩酸 塩	セレギリン塩酸塩の作用、 毒性が増強することがあ る。 定期的に臨床症状を観察 し、異常が認められた場合 には減量若しくは投与を中 止する。	
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上 昇による症状(悪心・嘔吐、 頭痛、不眠等)があらわれ ることがある。 定期的に臨床症状を観察 し、異常が認められた場合 には減量若しくは投与を中 止する。	

シロスタゾール	シロスタゾールの作用が増強することがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	これらの薬剤の代謝酵素(チトクロームP450)を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度を上昇させると考えられる。
*アピキサバン	アピキサバンの作用が増強することがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
ビノレルビン酒石酸塩	ビノレルビン酒石酸塩の作用が増強することがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度上昇による症状(腎障害等)があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、また、シクロスポリンの血中濃度を測定し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度上昇による症状(腎障害等)があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、また、タクロリムスの血中濃度を測定し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による症状(運動失調、めまい、眼振等)があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。 また、本剤の作用が低下することがある。	フェニトインの代謝酵素(チトクロームP450)を阻害することにより、フェニトインの血中濃度を上昇させると考えられる。また、フェニトインが本剤の代謝を促進することにより、本剤の血中濃度を低下させると考えられる。
シメチジン	本剤の血中濃度上昇による症状(降圧作用の増強、徐脈等)があらわれることがある。	これらの薬剤が本剤の代謝酵素(チトクロームP450)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、サキナビルメシル酸塩等)	血圧を測定し、また、心電図をモニターし、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
リファンピシン	本剤の作用が低下することがある。 定期的に臨床症状を観察し、また、可能であれば本剤の血中濃度を測定し、異常が認められた場合には、他剤への変更あるいは本剤を増量するなどの適切な処置を行う。	リファンピシンが本剤の代謝酵素(チトクロームP450)を誘導することにより、本剤の血中濃度を低下させると考えられる。

麻酔剤(イソフルラン、エンフルラン、ハロタン等)	徐脈、房室ブロック、洞停止等があらわれることがある。 心電図をモニターし、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用)を増強させると考えられる。
筋弛緩剤(バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物等)	筋弛緩剤の作用が増強することがある。 筋弛緩作用に注意し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	本剤が神経筋接合部において、シナプス前からのアセチルコリン放出を抑制させると考えられる。

4. 副作用

調査総数6,543例中、副作用が報告されたのは266例(4.1%)で、主な副作用は、徐脈(1.1%)、血圧低下(0.7%)、1度房室ブロック(0.4%)、2度房室ブロック(0.3%)、房室接合部調律(0.3%)等であった。(再審査結果時)

[なお、調査総数には頻脈性不整脈、手術時の異常高血圧の救急処置に使用した症例も含む。]

(1) 重大な副作用(ときに：0.1~5%未満、まれに：0.1%未満)

1) ときに**完全房室ブロック**、**高度徐脈**(初期症状：徐脈、めまい、ふらつき等)等があらわれることがあり、**心停止**に至る場合もあるので、これらに対処できる十分な準備を行い、投与する。また、このような異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、下記等の適切な処置を行うこと。

完全房室ブロック、高度徐脈：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や必要に応じて心臓ペースティング等の適切な処置を行うこと。

心停止：心マッサージ、アドレナリン等のカテコールアミンの投与等蘇生処置を行うこと。

2) まれに**うっ血性心不全**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度 種類	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器		徐脈、房室ブロック、血圧低下、房室接合部調律、期外収縮、洞停止、顔面潮紅	洞房ブロック、脚ブロック、動悸、めまい、一過性の頻脈
精神神経系			頭痛、嘔気、嘔吐
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇	ALPの上昇
腎臓			尿量減少、血清クレアチニン、BUNの上昇
過敏症	光線過敏症 ^{**}		発疹、そう痒
その他	静脈炎		注射部位の局所発赤

※：内服剤による症例報告

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、高齢者に使用する場合は、低用量から投与を開始するなど患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用(マウス、ラット、ウサギ：骨格異常、外形異常)及び胎児毒性(マウス、ラット、ウサギ：致死)が報告されている。〕

2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

症状：

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。

処置：

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、下記等の適切な処置を行うこと。

1)徐脈、完全房室ブロック：

アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペースングを適用すること。

2)心不全、低血圧：

強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。

9. 適用上の注意

調製時：

他剤との配合によりpHが8を超える場合には、ジルチアゼムが析出することがあるので注意すること。

【薬物動態】

血漿中濃度

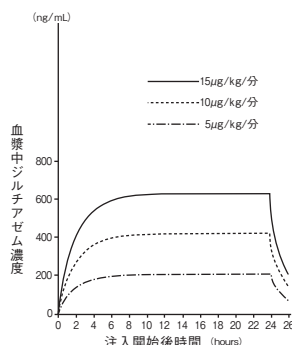
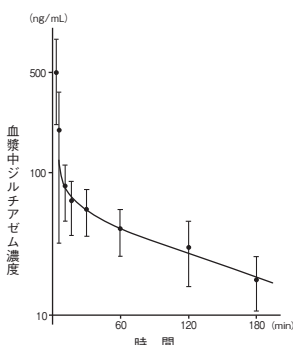
1回静注時の半減期(消失相)は約1.9時間である。また、点滴静注の場合は投与開始後5～6時間で定常状態となる。

1回静注¹⁾

心疾患患者8例
ジルチアゼム塩酸塩10mgを1分間で静注

点滴静注²⁾

非開心術中の患者5例にジルチアゼム塩酸塩5、10、15 μ g/kg/分点滴静注したときの実測値より算出したシミュレーションカーブ



【臨床成績】

1. 高血圧性緊急症

悪性高血圧、高血圧性脳症、解離性大動脈瘤、急性左心不全等の高血圧性緊急症に対する有効率(有効以上)は100.0%(28/28)であった。³⁾

2. 不安定狭心症

無作為単純盲検比較試験⁴⁾の結果、不安定狭心症に対する本剤の有用性が認められた。有効率(中等度改善以上)は80.0%(32/40)であった。

【薬効薬理】

末梢血管、冠血管等の血管平滑筋及び房室結節において、細胞内へのCa²⁺流入を抑制することにより、血管拡張作用を示し、高血圧、狭心症に効果を示す。

1. 血圧に対する作用

- 1)麻酔下及び無麻酔下で高い血圧を下げるが、麻酔下の方が無麻酔下よりも強く⁵⁾、また、正常血圧よりも高い血圧に対して強い降圧作用を示す(ラット)。^{6,7)}
- 2)血圧の低下とともに末梢血管抵抗及び心筋酸素消費量を減少させ、心拍出量を増加させる(イヌ)。⁸⁾
- 3)脳、冠、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる。また、ナトリウム利尿作用も示す(イヌ、サル)。^{8~10)}

2. 心筋虚血に対する作用

- 1)心筋の酸素需要供給バランス改善作用

①太い冠血管及び副血行路を拡張し、心筋虚血部への血流を増加させる(イヌ)。^{10~13)}

②冠動脈スパスムを抑制する(ブタ、ヒト)。^{14,15)}

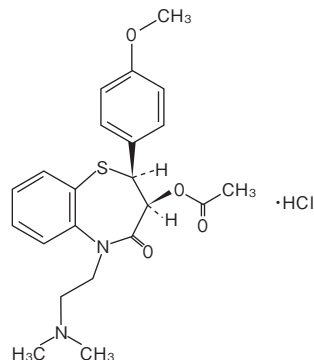
2)心筋保護作用

心筋虚血時、細胞内へのCa²⁺過剰流入を抑制することにより、心機能・心筋エネルギー代謝を保持し梗塞巣の広がりを縮小する(イヌ、ネコ)。^{16,17)}

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：ジルチアゼム塩酸塩(Diltiazem Hydrochloride)
(JAN)

○化学名：(2S,3S)-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl acetate monohydrochloride



C₂₂H₂₆N₂O₄·HCl : 450.98

○性状：

- ・白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
- ・ギ酸に極めて溶けやすく、水、メタノール又はクロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、無水酢酸又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- ・旋光度[α]_D²⁰ : +115～+120°(乾燥後, 0.2g, 水, 20mL, 100mm)
- ・融点 : 210～215°C(分解)

【包装】

ヘルベッサー注射用250 : 250mg×5瓶

【主要文献】

- 1) 江藤 晃 他：基礎と臨床 1980;14(10):3082-3088
- 2) 溝辺雅一 他：基礎と臨床 1987;21(11):4623-4628
- 3) 尾前照雄 他：臨床と研究 1987;64(10):3221-3236
- 4) 木之下正彦 他：医学のあゆみ 1997;181(2):173-198
- 5) 佐藤匡徳 他：日本薬理学雑誌 1979;75:99-106
- 6) Takata, Y. et al. : Clin. Exp. Hypertens. 1983;A5(6):827-847
- 7) 山口 敷 他：日本薬理学雑誌 1979;75:191-199
- 8) 長尾 拓 他：日本薬理学雑誌 1981;77:195-203
- 9) Murata, S. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1982;32:1033-1040
- 10) Sato, M. et al. : Arzneimittelforschung 1971;21(9):1338-1343
- 11) Nagao, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1977;27:330-332
- 12) Nagao, T. et al. : J. Mol. Cell. Cardiol. 1980;12:29-43
- 13) Nagao, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1975;25:281-288
- 14) Shimokawa, H. et al. : Science 1983;221:560-562
- 15) Yasue, H. et al. : Circulation 1978;58(1):56-62
- 16) Kinoshita, M. et al. : Jpn. Circ. J. 1985;49:179-189
- 17) Bush, L. R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981;218(3):653-661

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10